

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumbenzylpenicilline Noridem 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Natriumbenzylpenicilline Noridem 2.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Natriumbenzylpenicilline Noridem 5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Natriumbenzylpenicilline Noridem 10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 600 mg) natriumbenzylpenicilline.
Elke injectieflacon bevat 38,7 mg natrium.

Elke injectieflacon bevat 2.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 1.200 mg) natriumbenzylpenicilline.
Elke injectieflacon bevat 77,4 mg natrium.

Elke injectieflacon bevat 5.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 3.000 mg) natriumbenzylpenicilline.
Elke injectieflacon bevat 193,5 mg natrium.

Elke injectieflacon bevat 10.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 6.000 mg) natriumbenzylpenicilline.
Elke injectieflacon bevat 387 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie [poeder voor injectie/infusie].

Wit of bijna wit, kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Natriumbenzylpenicilline Noridem is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen, adolescenten, kinderen, pasgeboren zuigelingen en te vroeg geboren zuigelingen (zie rubriek 5.1):

- acute bacteriële huid- en huidstructuurinfecties (ABSSI)
- difterie (naast antitoxine)
- community-acquired pneumonie
- empyeem
- bacteriële endocarditis
- peritonitis
- meningitis
- hersenabcessen
- osteomyelitis
- infecties van de geslachtsorganen veroorzaakt door fusobacteriën
- gecompliceerde gonorroe (gonorroeïsche endocarditis of artritis)
- syfilis (congenitale syfilis)

- Lyme-borreliose (meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth, acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme-arthritis, Lyme-carditis).

Natriumbenzylpenicilline Noridem wordt ook gebruikt voor de behandeling van de volgende specifieke infecties:

- antrax
- tetanus
- gasgangreen
- listeriosis
- pasteurellose
- rattenbeetziekte
- fusospirochetose
- actinomyose

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen voor gepast gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor internationale eenheden (IE) en massawaarden gelden de volgende verhoudingen:

1 mg natriumbenzylpenicilline is equivalent aan 1.670 IE benzylpenicilline.

1 miljoen IE benzylpenicilline is equivalent aan 598,9 mg natriumbenzylpenicilline.

Over het algemeen wordt 600 mg natriumbenzylpenicilline beschouwd als equivalent aan 1 miljoen IE benzylpenicilline.

Benzylpenicilline heeft een breed doseringsbereik, op geleide van de wijze van toediening, het dosisniveau en het doseringsinterval aan de hand van het type pathogeen en de gevoeligheid, de ernst van de infectie en de toestand van de patiënt.

Dosering

Volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder):

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03 miljoen IE/kg/dag, 0,018 g/kg/dag, 18 mg/kg/dag, equivalent aan ongeveer 1-5 miljoen IE per dag, 0,6-3 g per dag, 600-3.000 mg per dag, verdeeld over 4-6 doses.

Hoge dosering (intraveneus): 0,3 miljoen IE/kg/dag, 0,18 g/kg/dag, 180 mg/kg/dag, equivalent aan ongeveer 10-40 miljoen IE per dag, 6-24 g per dag, 6.000-24.000 mg per dag, verdeeld over 4-6 doses.

Zuigelingen (van één maand en ouder) en kinderen (tot 12 jaar):

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 4-6 doses.

Hoge dosering (intraveneus): 0,1-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag, 0,06-0,3 (-0,6) g/kg/dag, 60-300 (-600) mg/kg/dag, verdeeld over 4-6 doses.

Let op: Als de infusies te snel worden toegediend, kunnen cerebrale insulten en elektrolytevenwichtstoornissen optreden. Een snelheid van niet meer dan 500.000 IE/minuut, 0,3 g/minuut, 300 mg/minuut wordt aanbevolen voor intraveneuze doses van meer dan 2.000.000 IE, 1,2 g, 1.200 mg.

Pasgeboren zuigelingen (van 2-4 weken oud):

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 3-4 enkelvoudige doses.

Hoge dosering (intraveneus): 0,2-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag 120-300 mg (-

600 mg)/kg/dag, verdeeld over 3-4 enkelvoudige doses.

Te vroeg geboren en pasgeboren zuigelingen (tot 2 weken oud):

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 2 enkelvoudige doses.

Hoge dosering (intraveneus): 0,2-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag, 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag, 120-300 mg (-600 mg)/kg/dag, verdeeld over 2 enkelvoudige doses.

Bij te vroeg geboren en pasgeboren zuigelingen dient het doseringsinterval ten minste 12 uur te zijn vanwege de onvolgroeidheid en verminderde uitscheiding van benzylpenicilline (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Het eliminatieproces kan vertraagd zijn vanwege een gevorderde leeftijd. De dosering moet daarom in elk individueel geval worden aangepast aan de nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Als de nierfunctie ernstig verminderd is, kunnen de afbraak en uitscheiding van penicillines vertraagd zijn. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de dosering. Het wordt daarom aanbevolen de enkelvoudige doses en/of doseringsintervallen van Natriumbenzylpenicilline Noridem in elk individueel geval aan te passen aan de klaringswaarden:

Dosering van Natriumbenzylpenicilline Noridem voor volwassenen en adolescenten op basis van de creatinineklaring				
CAVE: gerelateerd aan een genormaliseerde dosering van 40 miljoen IE per dag 6.000-24.000 mg per dag bij patiënten met een normale nierfunctie.				
Creatinineklaring in ml/min	100-60	50-40	30-10	<10
Serumcreatinine in mg %	0,8-1,5	1,5-2,0	2-8	15
Natriumbenzylpenicilline Noridem (dagelijkse dosis)	Jonger dan 60 jaar: 40 (-60) miljoen IE; 24 g (-36 g); 24.000 mg (-36.000 mg); Ouder dan 60 jaar: 10-40 miljoen IE; 6-24 g; 6.000-24.000 mg	10-20 miljoen IE; 6-12 g; 6.000-12.000 mg	5-10 miljoen IE; 3-6 g; 3.000-6.000 mg	2-5 miljoen IE; 1,2-3 g; 1.200-3.000 mg
Doseringsinterval	verdeeld over 3-6 enkelvoudige doses	verdeeld over 3 enkelvoudige doses	verdeeld over 2-3 enkelvoudige doses	verdeeld over 1-2 enkelvoudige doses

Dosering van Natriumbenzylpenicilline Noridem voor zuigelingen (van 1 maand en ouder) en kinderen (tot 12 jaar) op basis van de creatinineklaring			
Creatinineklaring in ml/min	100-60	50-10	<10
Serumcreatinine in mg %	0,8-1,5	1,5-8,0	15
Natriumbenzylpenicilline Noridem (dagelijkse dosis)	0,03-0,1 miljoen IE/kg 0,018-0,06 g/kg 18-60 mg/kg	0,02-0,06 miljoen IE/kg 0,012-0,036 g/kg 12-36 mg/kg	0,01-0,04 miljoen IE/kg 0,006-0,024 g/kg 6-24 mg/kg
Doseringsinterval	verdeeld over 4-6 enkelvoudige doses	verdeeld over 2-3 enkelvoudige doses	verdeeld over 2 enkelvoudige doses

Zuigelingen (van 1 maand en ouder) en kinderen (tot 12 jaar): Als er sprake is van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid = 10–50 ml/minuut/1,73 m²), wordt de normale dosis om de 8–12 uur toegediend. Als er sprake is van zeer ernstige nierinsufficiëntie of nierfalen (glomerulaire filtratiesnelheid <10 ml/minuut/1,73 m²), wordt de normale dosis om de 12 uur toegediend.

Te vroeg geboren en pasgeboren zuigelingen (tot 4 weken oud): Natriumbenzylpenicilline Noridem is niet geschikt voor de behandeling van te vroeg geboren of pasgeboren zuigelingen met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:

Het is niet nodig de dosis te verlagen, mits er geen sprake is van nierinsufficiëntie.

Speciale doseringen

Bacteriële endocarditis: volwassenen krijgen 10-80 miljoen IE/dag 6-48 g/dag, 6.000-48.000 mg/dag intraveneus toegediend in combinatie met aminoglycosiden.

Meningitis: vanwege de toegenomen gevoeligheid voor insulaten en een Jarisch-Herxheimer-reactie mag niet meer dan 20-30 miljoen IE/dag, 12-18 g/dag, 12.000-18.000 mg/dag worden toegediend aan volwassenen en niet meer dan 12 miljoen IE/dag, 7,2 g/dag, 7.200 mg/dag aan kinderen.

Lyme-borreliose: bij volwassenen 20-30 miljoen IE/dag, 12-18 g/dag, 12.000-18.000 mg/dag intraveneus verdeeld over 2-3 doses gedurende 14 dagen en bij kinderen 0,5 miljoen IE/kg/dag, 0,3 g/kg/dag, 300 mg/kg/dag intraveneus verdeeld over 2-3 doses gedurende 14 dagen.

Wijze van toediening

Natriumbenzylpenicilline Noridem kan **intraveneus** (injectie of kortdurende infusie van 10 miljoen IE/100 ml, 6 g/100 ml, 6.000 mg/100 ml) of **intramusculair** worden toegediend.

Opmerkingen voor i.m. injectie:

Maximaal 10 miljoen IE (= ongeveer 6 g), 6 g, 6.000 mg Natriumbenzylpenicilline Noridem opgelost in 6-10 ml water voor injectie, wordt maximaal tweemaal daags toegediend als diepe intramusculaire injectie in het bovenste, buitenste kwadrant van de m. gluteus maximus of het ventrogluteale gebied (von Hochstetter-methode). Er dient 5 ml per injectieplaats te worden aangehouden als de bovenste tolerantiegrens. Herhaalde injecties dienen afwisselend links en rechts te worden toegediend. Hogere doses kunnen als i.v. infusie worden gegeven. Ernstige lokale reacties kunnen optreden na intramusculaire toediening, met name bij zuigelingen. Indien mogelijk dient de behandeling intraveneus te worden gegeven.

Let op: Als de infusies te snel worden toegediend, kunnen cerebrale insulaten en elektrolytevenwichtstoornissen optreden. Een snelheid van niet meer dan 500.000 IE/minuut, 0,3 g/minuut, 300 mg/minuut wordt aanbevolen voor intraveneuze doses hoger dan 2.000.000 IE, 1,2 g, 1.200 mg.

De gereconstitueerde oplossing dient helder, kleurloos tot lichtgeel en vrijwel vrij van zichtbare deeltjes te zijn.

Zie rubriek 6.6 voor meer informatie over de bereiding.

Gebruiksduur

De duur van de behandeling met Natriumbenzylpenicilline Noridem kan variëren met de specifieke indicatie en dient de aanbevelingen van de laatste bijgewerkte richtlijnen van de nationale autoriteiten te volgen. Volgens de aanbevelingen van de WHO dient een behandelperiode van ten minste 10 dagen te worden aangehouden bij ziekten die worden veroorzaakt door streptokokken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor penicilline
- Voorgeschiedenis van een ernstige, onmiddellijk optredende overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie) op een ander bèta-lactam antibioticum (bijv. cefalosporine, carbapenem of monobactam)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In gevallen van overgevoeligheid voor cefalosporine is kruisallergie mogelijk (frequentie volgens de literatuur: 5-10%).

Voorafgaand aan de behandeling dient een overgevoeligheidstest te worden uitgevoerd. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het mogelijke optreden van een overgevoeligheidsreactie. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met allergische diathese of astma bronchiale.

Na toediening van de medicatie dienen patiënten 30 minuten onder observatie te blijven en er dient een adrenalineoplossing klaar te staan voor injectie in het geval van een noodsituatie. Als er een allergische reactie optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet en, indien noodzakelijk, een symptomatische behandeling te worden ingesteld.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) zijn gemeld bij een behandeling met bèta-lactam antibiotica (waaronder penicillines) (zie rubriek 4.8).

Benzylpenicilline is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor penicillines. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor cefalosporines, penicillines of andere bèta-lactam antibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor benzylpenicilline (zie rubriek 4.3).

Benzylpenicilline dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheidsreacties op andere bèta-lactam antibiotica (bijv. cefalosporines of carbapenems) en in het geheel niet bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties. Als tijdens de behandeling met benzylpenicilline een ernstige allergische reactie of SCAR's optreden, dient de behandeling met het geneesmiddel te worden gestaakt en dienen passende maatregelen genomen te worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- allergische diathese (urticaria of hooikoorts) of astma (verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties), ernstige hartaandoeningen of ernstige elektrolytevenwichtstoornissen van enige andere origine (er dient bij deze patiëntgroep te worden gelet op de elektrolyteninname, met name de kaliuminname)
- nierinsufficiëntie (voor dosisaanpassing, zie rubriek 4.2)
- leverbeschadiging (voor dosisaanpassing, zie rubriek 4.2)

- epilepsie, hersenoedeem of meningitis (verhoogd risico op insulten, met name bij toediening van hoge doses (>20 miljoen IE, 12 g, 12.000 mg) van Natriumbenzylpenicilline Noridem; zie rubriek 4.8)
- bestaande mononucleose (verhoogd risico op huiduitslag)
- bij de behandeling van co-infecties bij patiënten met acute lymfatische leukemie (verhoogd risico op huidreacties)
- dermatomycose (para-allergische reacties zijn mogelijk, aangezien er vaak sprake is van gemeenschappelijke antigeniciteit tussen penicillines en metabole producten van dermatofyten; zie rubriek 4.8).

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van een verlenging van de protrombinetijd bij patiënten die penicillines kregen. Bij gelijktijdige toediening van anticoagulantia dient zorgvuldige monitoring plaats te vinden. Aanpassing van de dosis orale anticoagulantia kan noodzakelijk zijn om de gewenste mate van antistolling te bereiken (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Er dient rekening mee te worden gehouden dat de absorptie van Natriumbenzylpenicilline Noridem vertraagd is na intramusculaire toediening aan patiënten met diabetes (zie rubriek 5.2).

Bij geslachtsziekten dient 'dark field'-onderzoek te worden uitgevoerd voordat met de behandeling wordt begonnen indien gelijktijdig bestaande syfilis wordt vermoed. Serologisch onderzoek voor monitoringdoeleinden dient eveneens te worden uitgevoerd gedurende ten minste 4 maanden.

Bij langdurige behandeling is waakzaamheid geboden voor het mogelijke optreden van overmatige groei van resistente organismen. Indien er secundaire infecties ontstaan, dienen gepaste maatregelen te worden genomen.

Indien ernstige, aanhoudende diarree optreedt, dient rekening te worden gehouden met aan antibiotica gerelateerde pseudomembraneuze colitis (mucohemorragische, waterige diarree, doffe, diffuse of koliekachtige buikpijn, koorts, soms tenesmus), die levensbedreigend kan zijn. In deze gevallen moet Natriumbenzylpenicilline Noridem daarom onmiddellijk worden stopgezet en behandeling op basis van identificatie van het pathogeen te worden gestart. Preparaten die de peristaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd.

Bij de behandeling van Lyme-borreliose of syfilis kan een Jarisch-Herxheimer-reactie optreden als gevolg van de bactericide werking van penicilline op de pathogenen. Deze reactie wordt gekenmerkt door koorts, koude rillingen, algemene symptomen en focale symptomen (meestal 2 tot 12 uur na de eerste dosis). Patiënten dienen te worden ingelicht dat dit een gebruikelijk voorbijgaand gevolg van een behandeling met antibiotica is. Voor onderdrukking of verlichting van een Jarisch-Herxheimer-reactie (zie rubriek 4.8) dient een gepaste behandeling te worden ingesteld.

Voor aandoeningen zoals ernstige pneumonie, empyeem, sepsis, meningitis of peritonitis, waarbij hogere penicillineconcentraties in het serum vereist zijn, dient behandeling met het in water oplosbare alkalizout van benzylpenicilline te worden ingesteld.

Indien neurologische betrokkenheid niet kan worden uitgesloten bij patiënten met congenitale syfilis, dient een vorm van penicilline te worden gebruikt waarmee hogere concentraties in de cerebrospinale vloeistof worden bereikt.

Ernstige lokale reacties kunnen optreden na intramusculaire toediening bij zuigelingen. Indien mogelijk dient de behandeling intraveneus te worden gegeven.

Bij intraveneuze toediening van zeer hoge doses (meer dan 10 miljoen IE/dag, 6 g/dag, 6.000 mg/dag) dient de toedieningsplaats om de dag te worden afgewisseld om superinfecties en tromboflebitis te voorkomen.

Vanwege mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans dient Natriumbenzylpenicilline Noridem langzaam te worden toegediend met infusies van meer dan 10 miljoen IE, 6 g, 6.000 mg en, vanwege het risico op mogelijke insulaten, wanneer er meer dan 20 miljoen IE; 12 g; 12.000 mg wordt toegediend (zie rubriek 4.8).

Bij langdurige behandeling (meer dan 5 dagen) met hoge doses penicilline wordt monitoring van de elektrolytenbalans en het bloedbeeld aanbevolen, evenals nierfunctietests.

Effect op diagnostisch laboratoriumonderzoek:

- Een positieve directe Coombs-test ontstaat vaak ($\geq 1\%$ tot $< 10\%$) bij patiënten die 10 miljoen IE (equivalent aan 6 g) 6 g, 6.000 mg benzylpenicilline of meer per dag krijgen toegediend. Na het stopzetten van de penicilline kan de directe antiglobulinetest nog gedurende 6 tot 8 weken positief blijven (zie rubriek 4.5 en 4.8).
- Bepaling van eiwit in de urine aan de hand van precipitatietechnieken (sulfosalicylzuur, trichloorazijnzuur), de Folin-Ciocalteu-Lowry-methode of de biureetreactie kunnen vals-positieve uitslagen opleveren. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het interpreteren van de uitslagen van dergelijke tests bij patiënten die Natriumbenzylpenicilline Noridem krijgen. Eiwitbepaling met teststrips wordt niet beïnvloed.
- Ook de bepaling van aminozuur in de urine aan de hand van de ninhydrinemethode kan vals-positieve uitslagen opleveren.
- Penicillines binden aan albumine. Wanneer elektroforese wordt toegepast om albumine te bepalen, kan hierdoor ten onrechte pseudo-bisalbuminemie worden gediagnosticeerd.
- Tijdens behandeling met Natriumbenzylpenicilline Noridem kunnen niet-enzymatische detectie van glucose in de urine en detectie van urobilinogeen vals-positieve uitslagen opleveren. Enzymatische glucosetests in urine dienen te worden uitgevoerd bij patiënten die worden behandeld met Natriumbenzylpenicilline Noridem, aangezien deze interactie niet optreedt bij deze tests.
- Bij de bepaling van 17-ketosteroiden in de urine (aan de hand van de Zimmermann-reactie) kunnen tetragenomen waarden ontstaan tijdens behandeling met Natriumbenzylpenicilline Noridem.

Natriumbenzylpenicilline Noridem bevat natrium

[1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie]

Dit geneesmiddel bevat 38,7 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

[2.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie]

Dit geneesmiddel bevat 77,4 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

[5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie]

Dit geneesmiddel bevat 193,5 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 9,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

[10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie]

Dit geneesmiddel bevat 387 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 19,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van Natriumbenzylpenicilline Noridem wordt niet aanbevolen met:

Op basis van het algemene principe dat bactericide en bacteriostatische antibiotica niet moeten worden

gecombineerd, dient Natriumbenzylpenicilline Noridem niet gelijktijdig te worden gebruikt met bacteriostatische antibiotica.

Gemende injecties of infusies: Om ongewenste chemische reacties te voorkomen dient toediening van gemengde injecties of infusies of aanvullende vermenging met oplossingen die koolhydraten bevatten zoals glucose, te worden vermeden (zie rubriek 6.2).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met:

Probenecide: de toediening van probenecide resulteert in inhibitie van tubulaire secretie van benzylpenicilline, wat resulteert in een stijging van de serumconcentratie en verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd. Bovendien remt probenecide het transport van penicilline uit de cerebrospinale vloeistof, waardoor gelijktijdige toediening van probenecide de penetratie van benzylpenicilline in het hersenweefsel nog verder vermindert.

Anti-inflammatoire middelen, antireumatica en antipyretica: bij gelijktijdige toediening van Natriumbenzylpenicilline Noridem met anti-inflammatoire middelen, antireumatica of antipyretica (met name indometacine, fenylbutazon, salicylaten in hoge doses), dient erop te worden gewezen dat de excretie competitief wordt geremd, wat resulteert in een stijging van de serumconcentratie en verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd.

Digoxine: bij patiënten die met digoxine worden behandeld, dient Natriumbenzylpenicilline Noridem uitsluitend met voorzichtigheid te worden gebruikt, aangezien het risico bestaat op bradycardie als gevolg van interacties.

Methotrexaat: indien gelijktijdig toegediend met Natriumbenzylpenicilline Noridem, kan de uitscheiding van methotrexaat worden verminderd. Dit kan resulteren in toegenomen methotrexaattoxiciteit. Gelijktijdig gebruik van methotrexaat en penicilline dient indien mogelijk te worden vermeden. Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient een verlaging van de dosis methotrexaat te worden overwogen en dient de methotrexaatconcentratie in serum regelmatig te worden gecontroleerd. De patiënt dient te worden gecontroleerd op mogelijke aanvullende bijwerkingen van methotrexaat, waaronder leukopenie, trombocytopenie en onderhuidse pusvorming.

Orale anticoagulantia: gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en penicilline-antibiotica zijn veelvuldig zonder interacties toegepast in de praktijk. In de literatuur is echter wel een toename gemeld van het aantal patiënten die bloedingen kregen wanneer ze gelijktijdig acenocoumarol of warfarine kregen voorgeschreven met penicilline. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dienen de protrombinetijd of andere relevante stollingsparameters zorgvuldig te worden gecontroleerd wanneer penicilline gelijktijdig wordt toegediend of stopgezet. Bovendien kan het noodzakelijk zijn de dosis van het orale antistollingsmiddel aan te passen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Synergie tussen antibiotica

Natriumbenzylpenicilline Noridem dient alleen in combinatie met andere antibiotica te worden gegeven als er een synergetisch of ten minste een additief effect wordt verwacht. Over het algemeen dienen de afzonderlijke bestanddelen van een combinatie in de meest effectieve dosis te worden gegeven (uitzondering: als synergie is bewezen, kan de dosis van het toxischere bestanddeel worden verlaagd).

Indien aangewezen dient er in het bijzonder rekening mee te worden gehouden dat Natriumbenzylpenicilline Noridem kan worden gecombineerd met de volgende bactericide antibiotica:

- isoxazolympenicillines (bijv. flucloxacilline en andere smalspectrum-bèta-lactam antibiotica)
- aminopenicillines
- aminoglycosides

De bovengenoemde penicillines worden toegediend via langzame intraveneuze injectie voorafgaand aan de infusie met Natriumbenzylpenicilline Noridem. Indien mogelijk dienen aminoglycosides apart te worden toegediend via de intramusculaire weg.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Benzylpenicilline passeert de placenta. Eén (1) tot 2 uur na toediening worden concentraties in het foetale serum bereikt die overeenkomen met die in het maternale serum. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

Natriumbenzylpenicilline Noridem kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer hier voldoende indicatie voor is en na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden penicilline worden in moedermelk uitgescheiden.

Hoewel er tot nu toe geen bijwerkingen zijn gemeld bij zuigelingen die borstvoeding kregen, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisatie of een ongewenst effect op de darmflora.

Bij zuigelingen die ook babyvoeding krijgen, dient de moeder de melk af te kolven en weg te gooien tijdens behandeling met Natriumbenzylpenicilline Noridem. Borstvoeding mag 24 uur na beëindiging van de behandeling worden hervat.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Natriumbenzylpenicilline Noridem op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Over het algemeen heeft Natriumbenzylpenicilline Noridem geen invloed op het concentratie- en reactievermogen. Vanwege het optreden van mogelijke ernstige bijwerkingen (bijv. anafylactische shock met collaps en anafylactische reacties, zie ook rubriek 4.8) kan Natriumbenzylpenicilline Noridem van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de volgende classificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				Eosinofilie, leukopenie, neutropenie,	Verlenging van de bloedingstijd en

				granulocytopenie, agranulocytose, pancytopenie, hemolytische anemie, stollingsstoornissen	protrombinetijd (zie rubriek 4.4), trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reacties: urticaria, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, koorts, artralgie, anafylaxie of anafylactoïde reacties (astma, purpura, maag-darmsymptomen). Bij patiënten met dermatomycosen kunnen para-allergische reacties optreden, aangezien er vaak sprake is van gemeenschappelijke antigeniciteit tussen penicillines en metabole producten van dermatofyten.			Serumziekte, Jarisch-Herxheimer-reactie in verband met spirocheteninfecties (syfilis en Lyme-borreliose), angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Elektrolytevenwichtstoornissen kunnen optreden na snelle infusie van meer dan 10 miljoen IE, 6 g, 6.000 mg.		
Zenuwstelselaandoeningen			Neuropathie. Convulsieve reacties kunnen optreden na infusie van hoge doses (bij volwassenen, meer dan 20 miljoen IE, 12 g, 12.000 mg); hiermee dient in het bijzonder rekening te worden gehouden bij patiënten met ernstige		Metabole encefalopathie

			nierinsufficiëntie, epilepsie, meningitis, hersenoedeem of tijdens cardiopulmonale bypass.		
Maagdarmsstelsel aandoeningen		Stomatitis, glossitis, zwartharige tong, misselijkheid, braken. Indien er diarree optreedt tijdens de behandeling, dient de mogelijkheid van pseudomembraneuze colitis te worden overwogen (zie rubriek 4.4).	Diarree veroorzaakt door <i>Clostridium difficile</i>		
Lever- en galaandoeningen					Hepatitis, cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen					Pemfigoïd. Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), pruritus, maculo-papulaire uitslag, morbilliforme uitslag, erytheem.
Nier- en urinewegaandoeningen			Nefropathie (na intraveneuze toediening van meer dan 10 miljoen IE, 6 g, 6.000 mg van Natriumbenzylpenicilline Noridem),		

			albuminurie, cylindrurie en hematurie Oligurie of anurie, dat in zeldzame gevallen kan ontstaan tijdens behandeling met hoge doses penicilline, verdwijnt over het algemeen binnen 48 uur na het stopzetten van de behandeling. Diurese kan ook worden gestimuleerd met 10% mannitoloplossing.		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen			Ernstige lokale reacties tijdens intramusculaire toediening aan zuigelingen.		
Onderzoeken	• positieve directe Coombs-test • vals-positieve tests voor de bepaling van eiwit in de urine, waarbij gebruik wordt gemaakt van precipitatietesttechnieken (Folin-Ciocalteu-Lowry-methode, Biureetreactie) • vals-positieve tests voor de bepaling van aminozuur in de urine (ninhydrine)				

	- ethode) • simulatie van pseudo-bisalbuminemie wanneer elektroforese methoden worden gebruikt om de albumineconcentratie te bepalen. • vals-positieve niet-enzymatische tests om glucose op te sporen in de urine, en urobilinogeen • gestegen concentraties bij de bepaling van 17-ketosteroiden in urine (door middel van de Zimmermann-reactie) (zie rubriek 4.5)				
--	--	--	--	--	--

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen SCAR's (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem) zijn gemeld bij een behandeling met bèta-lactam antibiotica, waaronder penicillines (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toegenomen neuromusculaire prikkelbaarheid en gevoeligheid voor cerebrale insulten kunnen worden verwacht in geval van een overdosering. Tegenmaatregelen: stoppen met de behandeling, klinische observatie en symptomatische behandeling, indien noodzakelijk. Natriumbenzylpenicilline Noridem kan gehemodialyseerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Benzylpenicilline (penicilline G) is een semisynthetisch, bèta-lactamase-gevoelig bèta-lactam antibioticum.

ATC-code: J01CE01

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van benzylpenicilline berust op remming van synthese van de celwand van bacteriën (tijdens de groeifase) door penicilline-bindende eiwitten, zoals transpeptidases, te blokkeren. Dit resulteert in een bactericide werking.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de duur van de periode waarin de concentratie van de werkzame stof hoger blijft dan de minimale remmende concentratie (MIC) van het pathogeen.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen benzylpenicilline kan worden veroorzaakt door de volgende mechanismen:

- Inactivatie door bèta-lactamasen: benzylpenicilline is gevoelig voor bèta-lactamase en heeft daardoor geen effect op bèta-lactamase-producerende bacteriën (bijv. stafylokokken of gonokokken).
- Verminderde affiniteit van penicilline-bindende eiwitten voor benzylpenicilline: de verworven resistentie tegen benzylpenicilline van pneumokokken en enkele andere streptokokken is het gevolg van modificaties van bestaande penicilline-bindende eiwitten die voortkomen uit mutatie. De vorming van een extra penicilline-bindend eiwit met verminderde affiniteit voor benzylpenicilline zorgt echter voor resistentie van methicilline (oxacilline)-resistente stafylokokken.
- Bij Gram-negatieve bacteriën kan inadequate penetratie van benzylpenicilline door de buitenste celwand resulteren in onvoldoende inhibitie van penicilline-bindende eiwitten.
- Benzylpenicilline kan actief worden getransporteerd vanuit de cel door effluxpompen.
- Benzylpenicilline is gedeeltelijk of volledig kruisresistent tegen andere penicillines en cefalosporines.

Breekpunten

Voor het testen van benzylpenicilline worden standaard verdunningsseries gebruikt. De uitslagen worden beoordeeld op basis van breekpunten voor benzylpenicilline.

Breekpunten gevoeligheidstesten

De minimale remmende concentratie (MIC) breekpunten vastgesteld door de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) staan vermeld op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA): [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section).

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie in individuele species kan geografisch en in de loop der tijd variëren. Lokale informatie over resistentie is daarom vereist, met name met het oog op adequate behandeling van ernstige infecties. Als de werkzaamheid van benzylpenicilline twijfelachtig is, gezien de lokale resistentiestatus, dient deskundig therapeutisch advies te worden ingewonnen. Met name in gevallen van een ernstige infectie of onsuccesvolle behandeling dient een microbiologische diagnose te worden gesteld, waarbij het pathogeen en de gevoeligheid daarvan voor benzylpenicilline worden vastgesteld.

Prevalentie van verworven resistentie op basis van gegevens van de afgelopen 5 jaar uit nationale projecten en onderzoeken naar resistentie aan de hand van monitoring (versie: april 2019):

Vaak gevoelige species
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (groep C- en -G-streptokokken)
Streptokokken uit de 'Viridans'-groep ° ^
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° \$
<i>Haemophilus influenzae</i> ° \$
<i>Neisseria meningitidis</i> °
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Peptoniphilus spp.</i> °
<i>Peptostreptococcus spp.</i> °
<i>Veillonella parvula</i> °
<i>Overige micro-organismen</i>
<i>Treponema pallidum</i> °
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen tijdens gebruik
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> \$
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> \$

Van nature resistente species
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Alle Enterobacterales species</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Overige micro-organismen</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

° Ten tijde van publicatie van de tabel waren er geen recente gegevens beschikbaar. Gevoeligheid wordt aangenomen in de primaire literatuur, standaardwerken en therapeutische aanbevelingen.

§ De natuurlijke gevoeligheid van de meeste isolaten ligt binnen het middenbereik.

+ In ten minste één regio bedraagt de mate van resistentie meer dan 50%.

^ Collectieve naam voor een heterogene groep van streptokokken-species. De mate van resistentie kan variëren, afhankelijk van de aanwezige species streptokokken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Benzylpenicilline is niet zuurstabiel en kan daarom alleen parenteraal worden toegediend.

De alkalizouten van benzylpenicilline worden zeer snel en volledig geabsorbeerd na i.m. injectie.

Piekplasmaconcentraties van 150-200 IE/ml, 0,00009-0,00012 g/ml, 0,09-0,12 mg/ml worden bereikt 15-30 min. na i.m. injectie van 10 miljoen IE, 6 g, 6.000 mg natriumbenzylpenicilline. Na een korte infusie (30 min) kunnen piekconcentraties van maximaal 500 IE/ml, 0,0003 g/ml, 0,3 mg/ml worden bereikt. Ongeveer 55% van de toegediende dosis bindt aan plasma-eiwitten.

Distributie

Bij toediening van hoge doses penicilline worden zelfs in slecht toegankelijke weefsels (bijv. hartkleppen, bot, cerebrospinale vloeistof of empyeem enz.) therapeutisch effectieve concentraties bereikt.

Benzylpenicilline passeert de placenta. 10 tot 30% van de maternale plasmaconcentraties bevindt zich in de foetale bloedsomloop. Hoge concentraties worden ook verkregen in de amniotische vloeistof.

Daarentegen wordt slechts een kleine hoeveelheid uitgescheiden in moedermelk. Het distributievolume is ongeveer 0,3-0,4 l/kg; bij kinderen ongeveer 0,75 l/kg. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 55%.

Biotransformatie en eliminatie

Eliminatie vindt voornamelijk (50-80%) plaats als onveranderde stof via de nieren (85-95%) en in mindere mate in actieve vorm met de gal (ongeveer 5%).

De halfwaardetijd in plasma bedraagt ongeveer 30 minuten bij volwassenen met gezonde nieren.

Kinetiek van speciale patiëntgroepen

- *Diabetici*: absorptie uit het intramusculaire depot is waarschijnlijk vertraagd bij diabetici.
- *Te vroeg en pasgeboren zuigelingen*: vanwege de onvolgroeidheid van de nieren en de lever op deze leeftijd kan de halfwaardetijd in serum wel drie uur (of meer) bedragen. Het doseringsinterval dient daarom niet korter te zijn dan 8-12 uur (afhankelijk van de volgroeidheid).
- *Ouderen*: eliminatieprocessen kunnen zijn vertraagd vanwege een gevorderde leeftijd. De dosering dient daarom in elk individueel geval te worden aangepast aan de nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voortplantingsonderzoek bij muizen, ratten en konijnen heeft geen negatieve effecten uitgewezen op de vruchtbaarheid of de foetus. Er is geen langetermijnonderzoek verricht bij laboratoriumdieren ten aanzien van carcinogenese, mutagenese of vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De inhoud van de injectieflacon dient uitsluitend te worden gebruikt in een oplossing met water voor injecties, 5% (50 mg/ml) glucose-oplossing of een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing om gevallen van onverenigbaarheid te voorkomen.

Om ongewenste chemische reacties of ongewenste effecten te voorkomen dienen de reeds verdunde injectieflacons niet te worden gemengd met andere gemengde injecties of infusies (bijv. Ringer-lactaatoplossing enz.).

Oxiderende en reducerende stoffen, alcohol, glycerol, macrogol en overige hydroxy-verbindingen kunnen benzylpenicilline inactiveren.

Benzylpenicilline-oplossingen zijn het stabielst binnen een pH-bereik van 6-7 (optimale pH 6,8).

Benzylpenicilline is niet compatibel in oplossing met de volgende middelen:

- cimetidine
- cytarabine
- chloorpromazine hydrochloride
- dopamine hydrochloride
- heparine
- hydroxyzine hydrochloride
- lactaat
- lincomycine hydrochloride
- metaraminol
- natriumwaterstofcarbonaat
- oxytetracycline
- pentobarbital
- tetracycline hydrochloride
- natriumthiopental
- vancomycine

Benzylpenicilline is niet compatibel met vitamine B-complex en ascorbinezuur in gemengde oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

36 maanden

Intramusculair gebruik

Na reconstitutie met water voor injectie in een eindconcentratie van 400-545 mg/ml

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond voor:

Eindconcentratie 400 mg/ml of 545 mg/ml:

4 uur bij 25°C onder kunstlicht

24 uur bij 2-8°C beschermd tegen licht

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen deze normaal gesproken niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden..

Intraveneuze injectie/infusie

Na reconstitutie en verdunding met water voor injectie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of glucose 5% in een eindconcentratie van 60 mg/ml

2 uur bij 25°C onder kunstlicht

12 uur bij 2-8°C beschermd tegen licht

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van opening, reconstitutie en verdunding het risico op microbiële contaminatie uitsluiten. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Ongebruikt geneesmiddel dient te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing weggooien.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie/verdunding van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Natriumbenzylpenicilline Noridem 1.000.000 IE, 2.000.000 IE, 5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Injectieflacon van doorzichtig, kleurloos type III-glas met een inhoud van 20 ml, verzegeld met chloorbutylrubber stoppers en aluminium doppen, met polypropyleen flip-off-doppen.

Natriumbenzylpenicilline Noridem 10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Injectieflacon van doorzichtig, kleurloos type III-glas met een inhoud van 50 ml, verzegeld met chloorbutylrubber stoppers en aluminium doppen, met polypropyleen flip-off-doppen.

Dit geneesmiddel wordt geleverd in dozen van 1 of 10 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om overgevoeligheidsreacties veroorzaakt door afbraakproducten te vermijden wordt aanbevolen om de injectie of infusie onmiddellijk na de bereiding te gebruiken. De toediening dient ten minste plaats te vinden binnen de maximale aanbevolen houdbaarheid bij gebruik (zie rubriek 6.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

De gereconstitueerde oplossing dient helder, kleurloos tot lichtgeel en vrijwel vrij van zichtbare deeltjes te zijn.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bereiding van een oplossing voor i.v. injectie of infusie:

Een oplossing voor intraveneus gebruik kan worden bereid met de volgende oplosmiddelen:

- water voor injecties (WVI)
- 5% (50 mg/ml) glucose-oplossing
- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing

De aanbevolen concentratie voor intraveneus gebruik is 100.000 IE/ml, 0,06 g/ml, 60 mg/ml.

Als WVI als oplosmiddel wordt gebruikt, wordt een isotone oplossing verkregen (osmolaliteit van 100.000 IE/ml, 0,06 g/ml, 60 mg/ml in WVI is 337 mOsm/l). Er dient rekening mee te worden gehouden dat geconcentreerdere oplossingen en oplossingen in 5% (50 mg/ml) glucose of 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride hypertoon zijn en dat het gebruik van 0,9% natriumchloride zorgt voor toevoeging van een extra hoeveelheid elektrolyten.

Sterkte	Verkregen oplossing voor i.v. injectie/infusie	Gereconstitueerde en verdunde oplossing met WVI	Gereconstitueerde en verdunde oplossing met NaCl 0,9%	Gereconstitueerde en verdunde oplossing met dextrose 5%
		Osmolaliteit (mOsm/kg)		
1.000.000 IE	100.000 IE/ml	328	602	629
2.000.000 IE	100.000 IE/ml	337	614	643
5.000.000 IE	100.000 IE/ml	334	600	634

10.000.000 IE	100.000 IE/ml	333	599	634
----------------------	---------------	-----	-----	-----

Voor Natriumbenzylpenicilline Noridem 5.000.000 IE, 10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie is een tweestapsbereiding vereist, d.w.z. reconstitutie in de originele injectieflacon, gevolgd door verdunning van de geconcentreerde oplossing in een andere container.

De instructies voor reconstitutie en verdunning in de tabel hieronder leiden tot een i.v. injectie/infusie van 100.000 IE/ml, 0,06 g/ml, 60 mg/ml.

Instructies voor reconstitutie en verdunning voor i.v. injectie/infusie				
	Reconstitutiestap		Verdunningsstap	
<i>1 injectieflacon</i>	<i>Aanbevolen hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel voor reconstitutie</i>	<i>Verkregen (concentraat voor) oplossing voor i.v. injectie/infusie</i>	<i>Verdunning tot 10 miljoen IE/100 ml 6 g/100 ml 6.000 mg/100 ml (of 100.000 IE/ml, 6 g/100 ml, 6.000 mg/100 ml)</i>	<i>Verkregen oplossing voor i.v. injectie/infusie</i>
Natriumbenzylpenicilline Noridem 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie (bevat $\pm 0,6$ g poeder)	9,6 ml	klaar voor gebruik 10 ml = 1 miljoen IE (100.000 IE/ml) 10 ml = 0,6 g (0,06 g/ml) 10 ml = 600 mg (60 mg/ml)		
Natriumbenzylpenicilline Noridem 2.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie (bevat $\pm 1,2$ g poeder)	19,2 ml	klaar voor gebruik 20 ml = 2 miljoen IE (100.000 IE/ml) 20 ml = 1,2 g (0,06 g/ml) 20 ml = 1.200 mg (60 mg/ml)		
Natriumbenzylpenicilline Noridem 5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie (bevat ± 3 g poeder)	7,9 ml	concentraat verdunnen voor gebruik 10 ml = 5 miljoen IE (500.000 IE/ml) 10 ml = 3 g (0,3 g/ml) 10 ml = 3.000 mg (300 mg/ml)	1 deel concentraat + 4 delen verdunningsmiddel bijv. voeg 10 ml concentraat toe aan 40 ml verdunningsmiddel	klaar voor gebruik 50 ml = 5 miljoen IE (100.000 IE/ml) 50 mg = 3 g (0,06 g/ml) 50 ml = 3.000 mg (60 mg/ml)

Natriumbenzylpenicilline Noridem 10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie (bevat ± 6 g poeder)	15,8 ml	concentraat verdunnen voor gebruik 20 ml = 10 miljoen IE (500.000 IE/ml) 20 ml = 6 g (0,3 g/ml) 20 ml = 6.000 mg (300 mg/ml)	1 deel concentraat + 4 delen verdunningsmiddel bijv. voeg 20 ml concentraat toe aan 80 ml verdunningsmiddel	klaar voor gebruik 100 ml = 10 miljoen IE (100.000 IE/ml) 100 ml = 6 g (0,06 g/ml) 100 ml = 6.000 mg (60 mg/ml)
--	---------	--	--	---

Bereiding van een oplossing voor i.m. injectie:

Een oplossing voor intramusculair gebruik kan worden bereid met het volgende oplosmiddel:

- water voor injecties (WVI)

Vanwege de geconcentreerde aard van een oplossing voor intramusculaire injectie is het aanbevolen oplosmiddel WVI om de toniciteit zo laag mogelijk te houden (elke oplossing van meer dan 100.000 IE/ml 0,06 g/ml 60 mg/ml is hypertoon).

Het maximale volume voor intramusculaire toediening is 5 ml per injectieplaats en de maximale intramusculaire dosis is 10.000.000 IE 6 g 6.000 mg. Hogere doses kunnen als intraveneuze infusie worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Instructies voor de eenstapsbereiding in de originele injectieflacon met de minimale hoeveelheden oplosmiddel worden beschreven in onderstaande tabel. Verdere verdunning is mogelijk, maar is afhankelijk van de combinatie van de beoogde dosis en het maximale injectievolume van 5 ml per injectieplaats.

Instructies voor reconstitutie voor i.m. injectie		
1 injectieflacon	Aanbevolen hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel voor reconstitutie	Verkregen oplossing voor i.m. injectie (maximaal 5 ml per injectieplaats)
Natriumbenzylpenicilline Noridem 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie (bevat ± 0,6 gram poeder)	0,6-1 ml	
	bijv. 0,6 ml	1,1 ml = 1 miljoen IE 0,6 g 600 mg (909.090 IE/ml 0,545 g/ml, 545 mg/ml)
	bijv. 1 ml	1,5 ml = 1 miljoen IE 0,6 g 600 mg (666.667 IE/ml 0,400 g/ml, 400 mg/ml)
Natriumbenzylpenicilline Noridem 2.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie (bevat ± 1,2 g poeder)	1,2-2 ml	
	bijv. 1,2 ml	2,2 ml = 2 miljoen IE 1,2 g 1.200 mg (909.090 IE/ml 1,2 g/ml, 545 mg/ml)
	bijv. 2 ml	3 ml = 2 miljoen IE, 1,2 g, 1.200 mg (666.667 IE/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)

Natriumbenzylpenicilline Noridem 5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie (bevat ± 3 g poeder)	3-5 ml	
	bijv. 3 ml	5,5 ml = 5 miljoen IE 3 g 3.000 mg (909.090 IE/ml 0,545 g/ml, 545 mg/ml)
	bijv. 5 ml	7,5 ml = 5 miljoen IE 3 g 3.000 mg (666.667 IE/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)
Natriumbenzylpenicilline Noridem 10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie (bevat ± 6 g poeder)	6-10 ml	
	bijv. 6 ml	11 ml = 10 miljoen IE 6 g 6.000 mg (909.090 IE/ml 0,545 g/ml 545 mg/ml)
	bijv. 10 ml	15 ml = 10 miljoen IE 6 g 6.000 mg (666.667 IE/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cyprus

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Natriumbenzylpenicilline Noridem 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 131822
Natriumbenzylpenicilline Noridem 2.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 131823
Natriumbenzylpenicilline Noridem 5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 131824
Natriumbenzylpenicilline Noridem 10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 131825

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST